

Aus dem Städtischen Krankenhause am Urban in Berlin.

Zur Frage der Arteinheit des Malaria-parasiten.¹⁾

Von Prof. Dr. A. Plehn.

M. H.! Nachdem der ehemalige französische Militärarzt Laveran im November 1880 den Erreger der Malaria-krankheiten in einem Protozoon entdeckt hatte, waren es bekanntlich zunächst ganz besonders italienische Forscher, welche sich um den Ausbau der Lehre von der ätiologischen Bedeutung dieses Parasiten verdient gemacht haben. Italienische Forscher waren es auch, welche zuerst verschiedene Parasitentypen, die in ihrem Vaterlande mit den verschiedenen Gegenden und Jahreszeiten wechselten, zu den längst bekannten klinischen Hauptformen des Malariafiebers, der Tertiana, Quartana und Quotidiana in bestimmte Beziehung brachten und danach drei verschiedene Parasitenarten unterscheiden lehrten.

Als dann später die ätiologische Malariaforschung mehr Allgemeingut der wissenschaftlich durchgebildeten Ärzteschaft wurde und ihr Wirkungskreis sich auch auf die Hauptherde der schwersten Malariaformen in den Niederungen des eigentlichen Tropengürtels ausdehnte, da mußten die grundlegenden Anschauungen der alten italienischen Schule manche Modifikationen erfahren, und es entstand bald eine lebhafteste Kontroverse darüber, ob den drei Parasitenarten der Italiener weitere Arten anzugliedern seien, oder ob die Anschauung zu Recht bestehe, welche Laveran seit seiner epochemachenden Entdeckung vertritt: daß nämlich die verschiedenen Parasitenformen sämtlich nur mehr oder weniger stabil gewordene Variationen einer einzigen Art seien. — Diese Frage hat nicht nur theoretisches Interesse für diejenigen, welche — unter übrigens durchaus unangebrachtem Uebertragen uns in der

Bakteriologie geläufiger Anschauungen auf die Pathologie der Protozoenkrankheiten — eine isolierte Immunität nur gegen bestimmte Parasitentypen glauben erörtern zu dürfen.

Wie weit die Meinungen hier auseinandergehen, mögen Sie daraus ersehen, daß R. Koch in seinen bezüglichen Publikationen neben den alten drei italienischen Typen nur allenfalls noch eine ausnahmsweise bei irregulären Fiebern zu beobachtende, kleinste Parasitenart gelten läßt, während mein allzu früh verstorbener Freund Schaudinn eher geneigt war, „mindestens ein Dutzend“ verschiedener Arten anzunehmen.

Ich selber bin, seit ich in der Lage war, umfangreichere Erfahrungen mit den Malariaformen der verschiedensten Gegenden des Erdballs zu sammeln, immer mehr auf den von Laveran unentwegt vertretenen Standpunkt gedrängt worden. Ich vermag nur einen Malariaparasiten anzuerkennen, dessen Erscheinungsform ebenso wie das klinische Bild der Erkrankung, welche er hervorruft, mit den klimatischen Verhältnissen der Umgebung und den individuellen Eigentümlichkeiten des Wirtes — also des Menschen (vielleicht auch des Zwischenwirtes — der Mücke) — in der mannigfachsten Weise wechselt.

Uebrigens wird dieser Standpunkt auch von anderen namhaften Malariaforschern behauptet, z. B. von Celli, welcher neuerdings darauf hinweist, daß er ihn schon seit lange einnehme; und von dem holländischen Arzte van Gorkom auf Java, welcher alles auf diese Frage bezügliche Material in einer umfangreichen, in der „Geneeskundige Tijdschrift voor Nederlandsch Indie“ erschienenen Arbeit sorgfältig zusammengetragen hat.

Unter den Tatsachen, auf welche meine Auffassung sich stützt und die ich 1902 in einer kleinen Monographie über die Malaria der afrikanischen Negerbevölkerung eingehend dargelegt habe, spielt die Beobachtung eine Hauptrolle, daß Malariakranke, welche in Afrika bei allen ihren von mir selbst im Kameruner Hospital genau studierten Fieberanfällen stets nur den bekannten kleinen, in gefärbten Präparaten ringförmig erscheinenden Tropenparasiten im Blute führten, dann auf der Rückreise während ihrer späteren Rezidive im kühleren Klima Parasitenformen zeigten, die sich sehr viel mehr dem Typus des südeuropäischen Tertianparasiten näherten und bei den weißen Ansiedlern der Kameruner Niederungsgebiete überhaupt niemals zu beobachten sind. Eine Neuinfektion an einem andern Orte war für einige dieser Fälle ganz unwahrscheinlich, für die übrigen völlig ausgeschlossen. Es blieb also nur die Annahme übrig, daß der Parasit seine Gestalt unter den veränderten äußeren Einflüssen im Körper seines Wirtes umgewandelt habe.

Für einen solchen Vorgang beobachtete ich nun kürzlich im Urbankrankenhause ein sehr lehrreiches Beispiel. In klinischer Beziehung ist die Krankengeschichte ganz typisch:

Der Schachtmeister M., 30 Jahr, kräftig und gesund, war zweimal für mehrere Jahre in Südwestafrika gewesen und dort, bis auf eine typhusartige Erkrankung, immer gesund geblieben.

Ende November 1904 kam er nach Togo und nahm dort von Anfang an regelmäßig am achten und neunten Tage je 1 g Chinin prophylaktisch. Zunächst hatte er dabei nur selten leichte Malariafieber; erst im Dezember 1905 schwere Malaria mit heftigem Erbrechen. Nach einigen leichteren Malariaattacken im Mai 1906 wegen schweren Fiebers drei Wochen im Krankenhaus. Als er dann im Juli 1906 wegen eines kleineren Fiebers Chinin nahm, zum ersten Male Schwarzwasser, das ohne Komplikationen günstig verlief. Seitdem hatte M. nach dem prophylaktisch genommenen ganzen Gramm Chinin so starke Magenbeschwerden, daß er diese Dosis in vier Einzelgaben teilte und jeden achten und neunten Tag je viermal $\frac{1}{4}$ g Euchinin nahm. Am 2. September 1906, nach dem zweiten Viertelogramm Unwohlsein und Fiebergefühl; deshalb kein Chinin weiter; dennoch 8 Uhr abends Schwarzwasser. Unmittelbar nachdem es günstig verlaufen war, traten erneute Malariafieber auf. M. erhielt nun Euchinin in Achtelgrammen, bis zu 1 g den Tag, drei Tage nacheinander; er vertrug diese Medikation gut, und das Fieber verschwand zunächst; doch wurde M. den 13. September nach Hause eingeschifft. An Bord, den 15. und 16., sowie den 24. und 25. September je viermal $\frac{1}{4}$ g Euchinin; wurde gut vertragen. Am 2. Oktober, bei der Ankunft in Hamburg, wieder schweres Fieber, eingeleitet von Schüttelfrost mit Temperaturerhebung bis 40,6. Am 3. Oktober morgens war die Temperatur normal, und M. nahm um 7 Uhr, und danach um 9 Uhr je $\frac{1}{4}$ g

¹⁾ Vortrag im Verein für innere Medizin am 29. April 1907.

Euchinin. Abends um 6 Uhr kam er nach Berlin in meine Sprechstunde.

M. zeigte beträchtliche Milzvergrößerung und mäßige Lebervergrößerung bei normaler Temperatur und leidlichem Wohlbefinden. Im Blut fanden sich massenhaft Malaria Parasiten als kleine Bläschenformen, wie sie optisch als Ringe imponieren, mit eben erkennbarem spärlichen, feinsten Pigment im Plasma. M. wurde von mir sofort ins Urbankrankenhaus geschickt und hatte dort noch am gleichen Abend eine Temperaturerhebung bis 38,5; während der Nacht sank die Temperatur und war bis zum folgenden Morgen bis auf 35,9 herabgegangen. Bis Mittag blieb die Temperatur am 4. normal; dann stieg sie gegen 1 Uhr unter Schüttelfrost und heftigem Erbrechen rasch bis 41° C; gegen 6 Uhr war sie wieder auf 38° gesunken.

Aus der Zeit der Fieberhöhe während dieses Anfalls am 4. Oktober stammt das eine Präparat, welches ich Ihnen dort aufgestellt habe.

Sie sehen in den roten Blutkörperchen aller kleinste, allerfeinste Ringelchen; in ihrer Lagerung erkennbar zunächst an dem kleinen, rotgefärbten Chromatinkörnchen. Eine Anzahl dieser feinst-ringförmig erscheinenden Parasiten zeigt einen etwas größeren Durchmesser, im übrigen aber ganz den gleichen, bläschenförmigen Bau, nämlich den Plasmaleib, welcher wie ein dünnstes Häutchen den ungefärbten Teil, die Ernährungsvakuole, umgibt und scharf begrenzt ein oder zwei rotviolette, kleine Chromatinkörner erkennen läßt, welche die Lage des Kerns — oder der Kerne — bezeichnen und deren Größe der Plasmaleib selbst kaum übertrifft. Weitere Struktur, speziell Pigment, ist nicht sichtbar. Das ganze Präparat, ebenso wie alle übrigen, zeigt einzig und allein derartige Parasiten, und zwar in ganz außerordentlicher Menge. In einem einzigen Gesichtsfelde habe ich mit dem Trockensystem meines Seibert'schen Apochromaten (500fache Vergrößerung) bis zu 33 Stück gezählt! Teilungsformen fehlen durchaus. Vielleicht sind sie in den inneren Organen vorhanden, in Milz, Leber, Pankreas, Knochenmark etc. Vielleicht aber fehlen sie auch hier, und die Vermehrung erfolgt durch einfache Zweiteilung. Jedenfalls habe ich in den verschiedenen Fällen, wo bei einem ähnlichen Blutbefunde und im gleichen Stadium der größten Fieberhöhe in Kamerun der Tod eintrat, trotz sorgfältigsten Suchens nur ein einziges Mal typische kleine Teilungsformen in der Milz entdeckt, und da hatten sie sich ausnahmsweise auch im peripherischen Blute gefunden.

Einem Parasitenbilde, meine Herren, wie das hier Ihnen vorliegende, werden Sie selbst bei zurückgekehrten Westafrikanern hier in Deutschland nur ganz ausnahmsweise begegnen, und wahrscheinlich nur, wenn unmittelbar nach der Ankunft im warmen Sommer ein Rückfall auftritt. Sie werden sich der sommerlichen Wärme des diesjährigen Oktoberanfanges erinnern. Die Präparate stammen vom dritten Tage nach der Ankunft. — Auch im tropischen Westafrika selbst finden Sie ausschließlich derartige feinste, kleinste Bläschenformen nicht immer, sondern gewöhnlich nur bei Neuankömmlingen nach der ersten Infektion, oder nach frischen Reinfektionen. — Sonst sind auch die jüngsten Ringelchen meist etwas größer und lassen eine leichte, halbmondförmig erscheinende Anschwellung ihrer Kontur gewöhnlich wenigstens andeutungsweise erkennen.

Aber kehren wir zu unserm Patienten zurück! — Die offene Schwere des Krankheitsbildes gestattete kein längeres Zuhalten, keine längere Beobachtung, und noch am 4. Oktober, am Tage von dem das Präparat stammt, erhielt der Kranke ein Gramm Chininum bimumiatum intramuskulär; nachdem die Temperatur gegen 6 Uhr, wie erwähnt, auf 38,0° C herabgesunken war. — Kaum ½ Stunde später erfolgte mit galligem Erbrechen bei größter Prostration erneuter Fieberanstieg bis über 40° C; die Haut nahm ikterische Färbung an, und der Kranke ließ Kot und blutige gefärbten Urin unter sich: kurz, es war typisches Schwarzwasserfieber ausgebrochen. Es ist nicht meine Absicht, darauf hier näher einzugehen. Bereits am nächsten Mittage, am 5. Oktober, war der Kranke definitiv entfiebert; am 7. war der Urin wieder völlig eiweißfrei, der Icterus verblaßt, und der Kranke trat in die Rekonvaleszenz. — Aber nachdem der Hb-gehalt des Blutes, welcher am 10. Oktober nur mehr 26—28% (Fleisch!) betragen hatte, bis zum 12. — also in zwei Tagen — rasch bis auf 43—45% gestiegen war, erfolgte in der sonst gewöhnlich weiter ganz rapiden Zunahme ein plötzlicher Stillstand, wie die nächste Untersuchung am 16. Oktober lehrte. Das ist nach meinen Erfahrungen immer ein sicheres Zeichen, daß eine Störung der Genesung bevorsteht, auch wenn das Allgemeinbefinden sonst zunächst ein völlig zufriedenstellendes bleibt und das Körpergewicht zunimmt (im vorliegenden Falle vom 7. bis 28. um rund 9 Pfund). Am 29. stellte sich denn auch eine

geringe nachmittägliche Temperaturerhebung ein. Am 30. blieb die Temperatur normal; am 31. erhob sie sich vorübergehend auf 38,4, während der Hb-gehalt auf 40% gesunken war und bereits Plasmodien im Blute erschienen. Am 1. November nachmittags gegen 6 Uhr hatten wir einen typischen Fieberanfall mit Temperaturerhebung bis 40° C. Am 3. und 5. November wiederholten sich ungefähr zur gleichen Stunde die gleichen typischen Anfälle mit noch höherer Temperatursteigerung; es hatte sich eine echte Febris tertiana entwickelt. Am 6. vormittags erhielt der Kranke ½ g Chinin in stündlichen Einzelgaben von 0,1; 8 Uhr abends Temperaturerhebung bis 40,4° C, jedoch ohne Schwarzwassererscheinungen; in der Nacht Fieberabfall. Am folgenden Vormittag (den 7. November) wiederum ½ g Chinin in derselben Weise. Keine Temperaturerhebung mehr. Auch das weiter zur Verhütung von Rückfällen in refracta dosi je am 5. und 6. verabfolgte halbe Gramm Chinin wurde gut vertragen; M. hatte dabei weiter eine ungestörte Rekonvaleszenz und konnte schon am 16. bei völligem Wohlbefinden mit 60—62% Hb entlassen werden. Er erhielt die Anweisung, das Chinin in der bezeichneten Weise noch drei Monate fortzugebrauchen und dann weitere drei Monate lang nur mehr jeden fünften Tag ½ g Chinin zu nehmen.

Das Bemerkenswerte bei dieser zweiten Fieberperiode ist nun aber das Verhalten der Parasiten. Am 1. November, im Beginn des ersten typischen Fieberanfalls, fanden sich neben einzelnen Ringen, deren kleinste immer noch beträchtlich größer erschienen als die vier Wochen vorher beobachteten, wesentlich zahlreicher wie diese, große Parasiten, welche fast das ganze, in seinen erhaltenen Teilen stark verbläute Blutkörperchen einnahmen. Diese Parasiten bestehen, wie Ihnen das zweite Präparat zeigt, ganz oder fast ganz aus dem dicht mit Pigmentkörnchen und Pigmentnadeln erfüllten, hier blau gefärbten Plasmaleib und dem charakteristischen roten Chromatinkorn oder einer klumpigen Anhäufung solcher Körner. Das Chromatin ist vielfach von einem hellen Hof umgeben, welcher den chromatinfreien Kernbestandteilen, dem sogenannten Kernsaft, entspricht. Die Ernährungsvakuole erscheint als rundliche Lücke im Körper des Parasiten und zeigt genau die Farbtonnuance des roten Blutkörperchens; an ihrer Peripherie liegt das Chromatinkorn. Die meisten Parasiten aber lassen überhaupt keine Ernährungsvakuole mehr erkennen; ihr Größenwachstum hat aufgehört oder hat doch angefangen, sich ganz erheblich zu verlangsamen, und sie sind im Begriff, aus der vegetativen in die regenerative Entwicklungsphase überzugehen, d. h. sie bereiten entweder die direkte Teilung vor, oder sie beginnen sich zu Geschlechtsformen, zu Gameten umzubilden. Vollentwickelte Teilungskörper haben wir am 1. November noch vermißt; sie werden in den inneren Organen zurückgehalten sein. Ihr tatsächliches Vorhandensein beweisen jedenfalls die zahlreich, teils frei im Plasma, teils innerhalb der Leukocyten sichtbaren, groben Pigmentbrocken. Namentlich die großen, bei allen Protozoenkrankheiten stets bedeutend vermehrten, mononukleären Leukocyten und die sogenannten Uebergangszellen nehmen solche Fremdkörper reichlich auf. Aber bereits am 2. November fand sich eine solche Teilungsform auch im zirkulierenden Blut. Sie sehen dieselbe unter dem dritten Mikroskop eingestellt.

Neben den unmittelbar vor oder in der Teilung stehenden, reifen Parasiten und den Ringformen als den Vertretern der neuen, jungen Generation, kommen nun in den ersten Novembertagen noch Plasmodien vor, von welchen Ihnen das vierte Mikroskop ein Exemplar vorführt. Sie nehmen ungefähr den vierten bis dritten Teil ihrer Wirtszelle, des roten Blutkörperchens ein, und ihre Vakuole ist annähernd ebenso groß wie der pigmentführende Plasmaleib. Sie stehen etwa auf der Mitte der Entwicklung und müßten bei ihrer nach 24 Stunden zu erwartenden Teilung einen Fieberanfall hervorrufen, falls die Entwicklung bei einer ausreichenden Zahl von ihnen zum Abschluß gelangt. Im vorliegenden Falle geschieht das erst am 6. November, wo sich auch eine größere Zahl ausgebildeter Teilungskörper in der Zirkulation findet. Hätte die Therapie nicht bereits am gleichen Tage eingesetzt, so würden wir also hier den Uebergang des einfachen Tertianfiebers in eine Tertiana duplicata vor uns haben: Tägliche Fieberanfälle, welche dadurch zustandekommen, daß von den beiden nebeneinander in je 48 Stunden ausreifenden Parasitengenerationen die eine

immer an den geraden, die andere an den ungeraden Monatsdaten zur Teilung gelangt. Sie sehen das ohne weiteres auf dieser Temperaturkurve.

Endlich finden sich am 5. und 6. November auch voll entwickelte, runde Gameten (fünftes Mikroskop). (Die Gameten der Tropenparasiten sind bekanntlich sichel- oder halbmondförmig. Ich habe Ihnen zum Vergleich auch noch ein Exemplar dieser Halbmonde dort eingestellt). Diese Gameten oder Geschlechtsformen differenzieren sich bekanntlich, sobald sie in den Magen der Anophelesmücke gelangen, kopulieren sich dort, wachsen an der Außenfläche des Magens zu Sporocysten aus und liefern die Sichelkeime in die Speicheldrüsen der Mücke, durch deren Uebertragung der Mensch von neuem infiziert wird.

Sie sehen hier also, meine Herren, wie bereits vier Wochen nach einem unmittelbar nach der Rückkehr aus Westafrika durch typische Tropicaparasiten hervorgerufenen, schweren Schwarzwasserfieber sich im nordeuropäischen Herbstklima eine Febris tertiana benigna mit Parasiten entwickelt hat, welche sich von den sonst bei derartigen, aus Nordeuropa stammenden Infektionen beobachteten in keiner Weise unterscheiden, runde Gameten bilden und selbst ihre Teilung im peripherischen Blute vollziehen.

Da eine Infektion im Urban Krankenhaus wohl absolut ausgeschlossen ist, so bleibt nur die Annahme übrig, daß die kleinen Tropicaparasiten ihren Wachstumsmodus geändert und zu großen Tertianparasiten sich umgewandelt haben.

Gegenüber dieser von mir vertretenen Anschauung wird von jenen, welche unsere in der Bakteriologie gewonnenen Erkenntnisse auch auf die Protozoenkrankheiten übertragen wollen, geltend gemacht, daß in Fällen solchen Wechsels der Parasitenform ursprünglich eine Infektion mit beiden Parasitenarten vorgelegen habe und daß in den Tropen die eine, im kühlen Norden die andere Art, entsprechend den für sie günstigeren Lebensbedingungen, überwuchere und die zweite Art in den Latenzzustand zurückdränge. Wenn das der Fall wäre, meine Herren, so müßte man annehmen, daß der große Parasit der gutartigen Tertiana im tropischen Westafrika überhaupt nur im Latenzzustande vorkommt, denn von mir ist er dort bei Tausenden von Untersuchungen nur ein paarmal unter Umständen angetroffen worden, welche viel eher für die Formumwandlung sprechen, z. B. unmittelbar nach längerem Gebirgsaufenthalt und nach der Rückkehr vom Heimatsurlaub.

Auch Ziemann, mein Nachfolger in Kamerun, erwähnt in seiner jüngst erschienenen Bearbeitung der Malaria für das Mensesche Handbuch, daß er in Westafrika ganz ausschließlich den kleinen Parasiten der Tropica gefunden habe.

Im Hinblick auf diese Tatsachen allein schon dürfte es geboten erscheinen, in den verschiedenen Parasitenformen verschiedener Gegenden und Klimate Variationen einer einzigen Art zu erblicken. Wie schnell solche Variationen erfolgen können, das zeigt Ihnen der Fall, über welchen ich berichtet habe, in einwandfreier Weise. Auf die übrigen Momente, welche für meine Auffassung sprechen, möchte ich hier, wie gesagt, nicht weiter eingehen, sondern auf die schon zitierte Arbeit verweisen.¹⁾

¹⁾ Die Malaria der afrikanischen Negerbevölkerung, insbesondere mit Bezug auf die Immunitätsfrage. Jena, Gustav Fischer, 1902.